

DOI: 10.26442/2075-1753_2018.5.61-65

Реализация кардиопротекции никорандилом от перипроцедурного повреждения у больных стабильной ишемической болезнью сердца при плановых чрескожных коронарных вмешательствах

Р.В.Гостищев[✉], Г.Н.Соболева, А.Н.Самко, А.А.Минасян

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

[✉]gostiroman@gmail.com

Цель – продемонстрировать влияние никорандила на воспроизведение эффекта фармакологического preconditionирования у больных со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) во время проведения планового чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).

Материал и методы. В исследование были включены 88 пациентов со стабильной формой ИБС, направленных на плановое ЧКВ. Методом слепой рандомизации были сформированы 2 группы: 45 пациентов в группе 1 (основная) – для лечения никорандилом (Кординик, компания ПИК-ФАРМА, Россия) и 43 пациента в группе 2 (группа сравнения) – для стандартной терапии. Допускался прием в группах 1 и 2 базовой антиангинальной терапии – β-адреноблокаторов, антагонистов кальция, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента/блокаторов рецепторов ангиотензина II, статинов, ацетилсалициловой кислоты, блокаторов P2Y12-рецепторов тромбоцитов. В группе 2 допускалось назначение перед ЧКВ пролонгированной формы нитратов. Пациентам группы 1 назначался никорандил за 2 сут до ЧКВ в дозе 30 мг/сут, за 2 ч до ЧКВ – дополнительно 20 мг внутрь, спустя 6 ч после ЧКВ – 10 мг. Высокочувствительный тропонин как биомаркер необратимого повреждения миокарда оценивался до ЧКВ и после проведения ЧКВ через 24 ч.

Результаты. Полученные данные свидетельствуют о наличии достоверного повышения высокочувствительного тропонина через 24 ч у пациентов, не принимавших никорандил (117 нг/л), по сравнению с таковым в группе никорандила (73 нг/л), $p=0,04$. Отмечается достоверное различие в отношении прироста высокочувствительного тропонина через 24 ч, в группе контроля он оказался выше (112 нг/л), чем в группе никорандила (67 нг/л), $p=0,03$. Также в группе никорандила достоверно ($p=0,03$) реже (в 62% случаев против 85% случаев в контрольной группе) наблюдались повышения тропонина выше верхней границы нормы.

Заключение. Доказанный нами защитный эффект пероральной формы никорандила (Кординик) в отношении снижения повреждения кардиомиоцитов на этапе выполнения плановых ЧКВ является клинически доказанным эффектом фармакологического preconditionирования этого препарата, что позволит расширить показания к его назначению в стратегии медикаментозного сопровождения ЧКВ у больных стабильной ИБС.

Ключевые слова: фармакологическое preconditionирование, никорандил, открыватель калиевых каналов, чрескожные коронарные вмешательства, кардиоферменты.

Для цитирования: Гостищев Р.В., Соболева Г.Н., Самко А.Н., Минасян А.А. Реализация кардиопротекции никорандилом от перипроцедурного повреждения у больных стабильной ишемической болезнью сердца при плановых чрескожных коронарных вмешательствах. Consilium Medicum. 2018; 20 (5): 61–65. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.5.61-65

Original research

The implementation of cardioprotection with nicorandil from periprocedural damage during elective percutaneous coronary interventions in patients with stable coronary heart disease

R.V.Gostishchev[✉], G.N.Soboleva, A.N.Samko, A.A.Minasyan

A.L.Myasnikov Institute of Clinical Cardiology National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a

[✉]gostiroman@gmail.com

Abstract

The purpose of the study is to demonstrate such an effect of the nicorandil like the pharmacological preconditioning in patients with stable coronary heart disease (CHD) during elective percutaneous coronary intervention (PCI).

Material and methods. The study included 88 patients with a stable form of CHD directed to the elective PCI. By the method of blind randomization (envelope method) two groups of patients were formed: 45 patients in the first group (main group) – for treatment with nicorandil (Cordinic, PIQ-FHARMA LLC) and 43 patients in the second group for standard therapy (comparison group). In both groups the basic antianginal therapy was allowed – β-blockers, calcium antagonists, ACE inhibitors/angiotensin II receptor blockers, statins, acetylsalicylic acid, blockers of P2Y12 receptor platelets. In the second group was allowed the admission of prolonged form of nitrates before PCI. Patients of the 1st group took nicorandil 2 days prior to PCI at a dose of 30 mg/day, 2 hours before PCI – 20 mg orally, after 6 hours after PCI – 10 mg nicorandil. Highly sensitive troponin (HS-Tn) as a biomarker of irreversible damage to the myocardium was evaluated before PCI and after PCI in 24 hours.

Results. The obtained data shows the significant increase in HS-Tn in 24 hours after PCI in patients with no admission of nicorandil (117 ng/l) as compared with the nicorandil group (73 ng/l), $p=0.04$. There were significant differences in the 24 hours increment in HS-Tn in the control group, it was higher (112 ng/l) than in the nicorandil group (67 ng/l), $p=0.03$. Also the frequency of the troponin increase above the upper normal level in the nicorandil group, was significantly ($p=0.03$) lower (in 62% of cases compared to 85% of the control group).

The conclusion. The protective effect of the oral form of nicorandil admission on the reduction of damage to cardiomyocytes during the elective PCI is a clinically proven effect of pharmacological preconditioning of this drug, which will expand the indications for its purpose in the strategy of drug support of PCI in patients with stable CHD.

Key words: pharmacological preconditioning, nicorandil, potassium channel openers, percutaneous coronary interventions, cardioenzymes.

For citation: Gostishchev R.V., Soboleva G.N., Samko A.N., Minasyan A.A. The implementation of cardioprotection with nicorandil from periprocedural damage during elective percutaneous coronary interventions in patients with stable coronary heart disease. Consilium Medicum. 2018; 20 (5): 61–65. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.5.61-65

В ряду современных препаратов, рекомендованных к лечению стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) [1], особого внимания заслуживает никорандил, обладающий не только антиангинальным эффектом, но и благоприятным влиянием на прогноз жизни в этой группе пациентов [2, 3]. Такой уникальный фармакологический профиль обеспечивается двойным механизмом действия препарата: он активирует АТФ-зависимые калиевые каналы и проявляет нитратоподобные свойства. Кардиопротекция обеспечивается никорандилом не только снижением пред- и посленагрузки на левый желудочек, но и уникальным свойством – моделированием эффекта ишемического преколондиционирования. Открывая калиевые каналы митохондрий, препарат повышает адаптацию миокарда к прерывистой ишемии, предотвращает гибель кардиомиоцитов в результате последующей коронарной окклюзии. Очевидно, что в случае развития коронарной окклюзии и последующей ее реканализации благоприятные исходы реперфузии могут быть обеспечены фармакологическим преколондиционированием (ФПК), в частности, терапией никорандилом.

Никорандил на протяжении многих лет демонстрировал свою эффективность в отношении терапии при остром коронарном синдроме. Проведены многочисленные клинические исследования, целью которых было определение оптимального времени назначения, дозы никорандила на этапах проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и длительности приема препарата. Предприняты модификации назначения никорандила в парентеральной (внутривенной и интракоронарной) и пероральной формах [4]. Успешность подобной практики была доказана несколькими клиническими исследованиями: Н. Ishii и соавт., 2005 [5]; Н. Ono и соавт., 2004 [6]; S. Ota и соавт., 2006 [7]; Н. Lee и соавт., 2008 [8]; S. Kasama и соавт., 2007 [9]; OACIS (Osaka Acute Coronary Insufficiency Study), 2011 [10]; J. Yang и соавт., 2015 [11].

Аналогичные исследования кардиопротективных свойств никорандила проводились и у больных стабильной ИБС, направленных на плановую эндоваскулярную реваскуляризацию: Y. Kawai и соавт., 2009 [12]; T. Isono и соавт., 2008 [13]; A. Hirohata и соавт., 2014 [14]. Но в указанных исследованиях препарат назначался парентерально (интракоронарно или внутривенно).

У больных же стабильной ИБС окклюзия артерии возникает в результате механических манипуляций при плановых ЧКВ. По данным разных исследований, в 15–45% случаев [15–17] при плановых ЧКВ возникают повреждения миокарда, приступы стенокардии, несмотря на успешное восстановление кровотока в коронарных артериях. Отсутствуют исследования, которые бы показывали эффект снижения повреждения миокарда у больных после пластики и стентирования коронарных артерий при стабильном течении ИБС методом ФПК.

Мы поставили перед собой цель – изучить степень снижения повреждения миокарда у больных после проведения плановых ЧКВ (пластики и стентирования коронарных артерий) при стабильном течении ИБС методом ФПК пероральной формой никорандила (Кординик, компания ПИК-ФАРМА, Россия).

Материал и методы

В исследование были включены 88 пациентов со стабильной формой ИБС, направленных на плановое ЧКВ, давших информированное согласие на участие в данном

исследовании. Исследование проводилось в Институте клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России.

Критерии включения:

- мужчины и женщины в возрасте от 18 лет со стабильной ИБС с показаниями для проведения ЧКВ (ангиопластика со стентированием коронарных артерий), давшие информированное согласие на участие в данном исследовании;
- отсутствие приема никорандила в течение 5 дней до начала исследования и нормальный уровень кардиоферментов (высокочувствительный тропонин, креатинфосфокиназа – КФК, КФК-МВ) до ЧКВ.

Критерии исключения:

- наличие противопоказаний к приему никорандила: менее 3 мес после острого инфаркта миокарда (ИМ); хроническая сердечная недостаточность III или IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA); выраженная брадикардия (частота сердечных сокращений менее 50 уд/мин); АВ-блокада 2 и 3-й степени; левожелудочковая недостаточность с фракцией выброса менее 40%; артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление в покое менее 100 мм рт. ст.); выраженная анемия; рефрактерная гиперкалиемия; одновременный прием ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (силденафил, варденафил, тадалафил);
- противопоказания к проведению коронароангиографии и ЧКВ;
- коллагенозы и воспалительные заболевания, онкологические заболевания, печеночная недостаточность, беременность и лактация;
- прием глибенкламида и/или глимепирида для контроля гликемии до ЧКВ;
- осложнения процедуры, такие как окклюзия боковой ветви, диссекция коронарной артерии, острый тромбоз коронарной артерии, противопоказания к приему антиагрегантных препаратов.

Методом конвертов на этапе формирования групп сравнения были сформированы 2 группы: 45 пациентов в группе 1 (основная) – для лечения никорандилом (Кординик, компания ПИК-ФАРМА, Россия) и 43 пациента в группе 2 – для стандартной терапии (группа сравнения). Допускался прием в группах 1 и 2 базовой антиангинальной терапии – β-адреноблокаторов, антагонистов кальция, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)/блокаторов рецепторов ангиотензина II, статинов, ацетилсалициловой кислоты, блокаторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов. В группе 2 допускалось назначение перед ЧКВ пролонгированной формы нитратов. Пациентам группы 1 назначался никорандил за 2 сут до ЧКВ в дозе 30 мг/сут, за 2 ч до ЧКВ – дополнительно 20 мг внутрь, спустя 6 ч после ЧКВ – 10 мг никорандила. Высокочувствительный тропонин как биомаркер необратимого повреждения миокарда оценивался до ЧКВ и после проведения ЧКВ через 24 ч.

Определение высокочувствительного тропонина

Высокочувствительный тропонин I определялся у 88 больных с помощью теста Architect Stat High Sensitive Troponin-I на устройстве Architect i1000SR (Abbott Laboratories, США). Данный тест представляет собой хемилюминесцентный иммуноанализ на микрочастицах (ХИАМ)

для количественного определения сердечного тропонина I в плазме и сыворотке крови человека на системе Architect i с протоколом STAT.

Анализ является двухступенчатым. На 1-й стадии смешиваются образец и парамагнитные микрочастицы, сенсibilизированные антителами против тропонина I. Сердечный тропонин I, находящийся в образце, связывается с микрочастицами, сенсibilизированными антителами против тропонина I. После инкубации и промывки на II стадии добавляется конъюгат антител против тропонина, меченных акридином. После следующего цикла инкубации и промывки к реакционной смеси добавляется пре-триггерный и триггерный растворы. Получаемая в результате хемилюминесцентная реакция измеряется в относительных световых единицах (ОСЕ).

Между количеством сердечного тропонина I в образце и ОСЕ, выявленных оптической системой Architect i, существует прямая зависимость. Концентрация тропонина I рассчитывается относительно стандартной кривой, установленной калибраторами с известными концентрациями сердечного тропонина I.

В качестве критериев перипроцедурного ИМ (связанный с ЧКВ – тип 4а) были приняты критерии по 3-му определению ИМ [18]: у пациентов с нормальным исходным уровнем сердечного тропонина – при превышении уровня 99-го перцентиля в течение 48 ч после процедуры в 5 раз; у пациентов с исходно повышенным уровнем сердечного тропонина (стабильным или снижающимся) – при повышении исходного уровня сердечного тропонина более чем на 20% при дополнительном наличии по крайней мере одного из следующих признаков, включающих:

- симптомы миокардиальной ишемии;
- вновь появившиеся признаки ишемии на электрокардиограмме;
- осложнения, связанные с чрескожной процедурой (по результатам ангиографии);
- гибель дополнительной части миокарда или региональное нарушение подвижности миокарда, доказанные путем визуализации.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с помощью статистического пакета StatSoft Inc, Statistica 10. Описательная статистика групп представлена в виде медианы, 10 и 90-го перцентилей. Межгрупповое сравнение выполнялось по U-критерию Манна-Уитни. Достоверность динамики показателей после вмешательства – по критерию

Вилкоксона. Сравнение частоты выявления признаков в группах проводилось по точному критерию Фишера. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05.

Результаты

Полный набор необходимых для статистического анализа данных был получен для 45 пациентов группы 1 и 43 пациентов группы 2. Исходные клинические характеристики пациентов указанных групп достоверно не отличались между собой по большинству показателей (табл. 1). В группе никорандила было больше представлено женщин, но в обеих группах преобладали мужчины. Кроме того, в этой группе на 10% ниже был средний по группе показатель креатинина.

Динамика показателей высокочувствительного тропонина, кратность его повышения после ЧКВ в исследуемых группах представлена в табл. 2.

Уровень тропонина не отличался в группах сравнения исходно и увеличивался после процедуры ЧКВ практически у всех пациентов обеих групп. Однако выраженность прироста тропонина была достоверно ниже у пациентов, принимавших никорандил. В результате средние значения тропонина в этой группе были достоверно ниже через 24 ч после ЧКВ. Также в группе никорандила достоверно реже (в 62% случаев против 85% случаев в контрольной группе) наблюдались повышения тропонина выше верхней границы нормы (ВГН). По частоте проявлений перипроцедурного ИМ, согласно 3-му определению ИМ [18], соответствующие отличия не достигали статистической значимости.

Обсуждение

Эффект ФПК как метод обеспечения жизнедеятельности кардиомиоцитов особенно актуален в стратегии лечения ИБС. Своевременная эффективная реперфузионная терапия – наиболее важная терапевтическая

Таблица 1. Исходные клинические характеристики пациентов			
	Группа контроля (n=43)	Группа никорандила (n=45)	Величина p
Мужчины	88%	63%	0,02
Возраст, лет	65 (48, 78)	59 (51, 74)	0,34
ИМТ, кг/м ²	29 (34, 36)	30 (24, 36)	0,58
Курение	39%	36%	0,83
ИМ	53%	38%	0,45
Сахарный диабет	19%	27%	0,62
Артериальная гипертензия	88%	93%	0,87
Реваскуляризация в анамнезе	58%	62%	1
Фракция выброса	60 (40, 60)	60 (50, 60)	0,10
Холестерин, ммоль/л	4,1 (3,2, 6,5)	4,3 (3,0, 7,2)	0,64
Триглицериды, ммоль/л	1,2 (0,7, 2,6)	1,4 (0,9, 3,5)	0,2
ЛПВП, ммоль/л	1,0 (0,8, 1,5)	1,1 (0,7, 1,4)	0,8
ЛПНП, ммоль/л	2,5 (1,5, 4,0)	2,5 (0,0, 5,5)	0,7
Высокочувствительный тропонин, нг/л	5 (2,1, 29,6)	4,3 (1,5, 15,5)	0,44
КФК-МВ, нг/л	1,1 (0,3, 3,9)	1,0 (0,6, 2,4)	0,35
Креатинин, мкмоль/л	78 (64, 106)	71 (60, 83)	0,002
<i>Терапия до ЧКВ</i>			
Антиагреганты	87%	86%	1,0
β-Адреноблокаторы	77%	88%	0,75
ИАПФ или БРА	77%	79%	1,0
Блокатор кальциевых каналов	17%	40%	0,07
Нитраты	17%	33%	0,2
Статины	76%	86,0%	0,87
Примечание. ИМТ – индекс массы тела, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина.			

Таблица 2. Динамика показателей высокочувствительного тропонина после ЧКВ в исследуемых группах			
Показатель	Группа контроля (n=43)	Группа никорандила (n=45)	Величина p (группа 1 vs группа 2)
Тропонин исходно, нг/мл	5 (2,1, 29,6)	4,3 (1,5, 15,5)	0,44
Тропонин через 24 ч, нг/мл	117 (29, 1389)	73 (14, 412)	0,04
Прирост тропонина, нг/мл	112 (-15,6782)	67 (-8,1567)	0,03
Увеличение показателя выше верхней границы нормы	85%	62%	0,03
<i>Существенное увеличение тропонина</i>			
5-кратное и более увеличение показателя выше верхней границы нормы	44%	36%	0,15

стратегия в спасении миокарда от повреждения. Но благоприятный эффект такой терапии может быть скомпенсирован реперфузионным повреждением. Предварительные исследования показали, что реперфузионные повреждения могут быть предотвращены применением механических или фармакологических стратегий. Так, короткие чередующиеся эпизоды ишемии и реперфузии/или в начале реперфузии до устоявшейся ишемии повышают устойчивость миокарда к реперфузионным повреждениям, создается эффект так называемого ишемического preconditionирования или, соответственно, посткондиционирования [4]. В соответствии с природой этого явления очевидно, что некоторые фармакологические соединения, такие как аденозин, опиоидные агонисты и брадикинин, способны имитировать кардиопротективный феномен ЧКВ. Такое лечение получило название «фармакологическое preconditionирование», и внедрение его в современную клиническую практику стремительно развивающихся инвазивных стратегий в лечении ИБС с предупреждением репер-

фузионных повреждений миокарда приобретает особую актуальность.

Проведенное нами исследование было построено по принципу рандомизированного сравнительного открытого исследования. Рандомизация и распределение конвертов с поправкой на пол и возраст проводились с учетом известной частоты возникновения повреждения миокарда у больных стабильной ИБС при проведении плановых ЧКВ [19]. Оценка результатов рандомизации показала полную сопоставимость сформированных двух групп: активного лечения (группа никорандила) и контрольной (группа стандартной антиангинальной терапии) перед ЧКВ. Все это дало право рассматривать результаты исследования как надежные, а выявленные в ходе исследования различия по динамике высокочувствительного тропонина отнести за счет эффекта ФПК, создаваемого никорандилом (Кординик).

Статистический анализ полученных нами данных убедительно продемонстрировал достоверно меньший прирост

высококчувствительного тропонина как маркера некроза кардиомиоцитов в группе больных, находившихся на терапии никорандилом (пероральная форма) перед проведением ЧКВ, по сравнению с таковым в группе больных на стандартной терапии. Таким образом, впервые получены данные, свидетельствующие о реализации эффекта ФПК пероральной формой никорандила отечественного производства у больных со стабильной формой ИБС как способа защиты от повреждения миокарда вследствие механической реваскуляризации коронарных артерий при проведении ЧКВ. Учитывая, что в основе повреждений миокарда во время ЧКВ помимо механической окклюзии значимую роль играет микроэмболизация коронарных артерий, мы обратили внимание на результаты недавно опубликованного экспериментального исследования [20]. В этой работе было продемонстрировано, что эффект preconditionирования никорандила реализуется также и дозозависимым влиянием никорандила на регуляцию белков, связанных с апоптозом.

Доказанный нами защитный эффект пероральной формы никорандила (Кординик, компания ПИК-ФАРМА) в отношении снижения повреждения кардиомиоцитов на этапе выполнения плановых ЧКВ является клинически доказанным эффектом ФПК этого препарата, что позволит расширить показания к его назначению в стратегии медикаментозного сопровождения ЧКВ у больных стабильной ИБС.

Литература/References

1. Fox K, Garcia MA, Ardissino D et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27 (11): 1341–81.
2. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. от имени участников исследования КВАЗАР. Сравнительная оценка антиангинальной эффективности и безопасности препарата никорандил на фоне базисной терапии β -адреноблокаторами у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией. *Кардиология*. 2016; 10: 30–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.10.30-34> / Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Deev A.D. ot imeni uchastnikov issledovaniia KVAZAR. Sravnitel'naia otsenka antianginal'noi effektivnosti i bezopasnosti preparata nikorandil na fone bazisnoi terapii β -adrenoblokatorami u bol'nykh ishemicheskoi bolezni'u serdtsa so stabil'noi stenokardiei. *Kardiologiiia*. 2016; 10: 30–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.10.30-34> [in Russian]
3. IONA Study Grup. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA): randomized trial. *Lancet* 2002; 359 (9314): 1269–75.
4. Гостищев Р.В., Соболева Г.Н., Самко А.Н., Осиев А.Г. Фармакологическое preconditionирование. В фокусе – никорандил. *Рос. кардиол. журн.* 2017; (8): 114–21. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-8-114-121 / Gostishchev R.V., Soboleva G.N., Samko A.N., Osiev A.G. Farmakologicheskoe preconditionirovanie. V fokuse – nikorandil. *Ros. kardiol. zhurn.* 2017; (8): 114–21. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-8-114-121 [in Russian]
5. Ishii H, Ichimiya S, Kanashiro M et al. Impact of a single intravenous administration of nicorandil before reperfusion in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2005; 112 (9): 1284–8.
6. Ono H, Osanai T, Ishizaka H et al. Nicorandil improves cardiac function and clinical outcome in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: role of inhibitory effect on reactive oxygen species formation. *Am Heart J* 2004; 148 (4): E15.
7. Ota S, Nishikawa H, Takeuchi M et al. Impact of Nicorandil to Prevent Reperfusion Injury in Patients With Acute Myocardial Infarction Sigmart Multicenter Angioplasty Revascularization Trial (SMART). *Circ J* 2006; 70: 1099–104.
8. Lee HC, An SG, Choi JH et al. Effect of intra-coronary nicorandil administration prior to reperfusion in acute ST segment elevation myocardial infarction. *Circ J* 2008; 72 (9): 1425–9.
9. Kasama S, Toyama T, Sumino H et al. Long-term nicorandil therapy improves cardiac sympathetic nerve activity after reperfusion therapy in patients with first acute myocardial infarction. *J Nucl Med* 2007; 48: 1676–82.
10. Sakata Y, Nakatani D, Shimizu M et al. Oral treatment with nicorandil at discharge is associated with reduced mortality after acute myocardial infarction. *J Cardiol* 2012; 59 (1): 14–21. DOI: 10.1016/j.jjcc.2011.08.001
11. Yang J, Zhang J, Cui W et al. Cardioprotective effects of single oral dose of nicorandil before selective percutaneous coronary intervention. *Anatolian J Cardiol* 2015; 15: 125–31.
12. Kawai Y, Hisamatsu K, Matsubara H et al. Intravenous administration of nicorandil immediately before percutaneous coronary intervention can prevent slow coronary flow phenomenon. *Eur Heart J* 2009; 30 (7): 765–72. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp077
13. Isono T, Kamihata H, Sutani Y et al. Nicorandil suppressed myocardial injury after percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol* 2008; 123 (2): 123–8.
14. Hirohata A, Yamamoto K, Hirose E et al. Nicorandil prevents microvascular dysfunction resulting from PCI in patients with stable angina pectoris: a randomised study. *Eur Int* 2014; 9 (9): 1050–6. DOI: 10.4244/EIJV9I9A178
15. Nallamothu BK, Chetcuti S, Mukherjee D et al. Prognostic implication of troponin I elevation after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1272–74.
16. Kini AS, Lee P, Marmur JD et al. Correlation of postpercutaneous coronary intervention creatine kinase-MB and troponin I elevation in predicting mid-term mortality. *Am J Cardiol* 2004; 93: 18–23.
17. Cavallini C, Savonitto S, Violini R et al. Impact of the elevation of biochemical markers of myocardial damage on long-103term mortality after percutaneous coronary intervention: results of the CK-MB and PCI study. *Eur Heart J* 2005; 26: 1494–8.
18. Thygesen K, Alpert J, Jaffe A et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012; 33: 2551–67.
19. Миронова О.Ю. Клиническое и прогностическое значение инфаркта миокарда, развившегося в результате проведения плановой коронарной ангиопластики у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2015. / Mironova O.Yu. Klinicheskoe i prognosticheskoe znachenie infarkta miokarda, razvivshegosia v rezul'tate provedeniia planovoi koronarnoi angioplastiki u patsientov so stabil'noi ishemicheskoi bolezni'u serdtsa. Dis. ... kand. med. nauk. M., 2015. [in Russian]
20. Su Q, Li L, Zhao J et al. Effects of nicorandil on PI3K/Akt signaling pathway and its anti-apoptotic mechanisms in coronary microembolization in rats. *Oncotarget* 2017; 8: 99347–58.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гостищев Роман Витальевич – аспирант отд. рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ НМИЦК. E-mail: gostiroman@gmail.com

Соболева Галина Николаевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. ангиологии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ НМИЦК

Самко Анатолий Николаевич – д-р мед. наук, проф., рук. отд. рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ НМИЦК

Минасян Аревик Арменовна – ординатор ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ НМИЦК